

(Translation)

Reference (E)

Japanese Patent Publication; SHO49-48336

Title; Stabilisation of Heparinised Plastic articles

Disclosure date; December 20, 1974

Abstracts

The surfaces of plastic article made non-thrombogenic by bonding heparin to cationic groups on the plastic surface, for instance, for use in catheterisation in heart calves and blood vessel protheses, etc., are stablized by treating with a dialdehyde having 0 to 4 CH₂ groups between CHO groups, preferably an aqueous glutaraldehyde solvent. The plastic may be polyolefin, PVC or silicone resin, in which cationic groups are introduced by treating with a ≥ 4 C, preferably 12-18C, amine or quaternary ammonium salt.

BEST AVAILABLE COPY

③ Int.-Cl.
B 44 d 5/12
A 61 f 1/00

③ 日本分類
Z5(5)K11
Z5(5)K111
94 H 0

③ 日本国特許庁

③ 特許出願公告

昭49-48336

特 許 公 報

④ 公告 昭和49年(1974)12月20日

発明の数 1

(全8頁)

1

② ヘパリン化した非全形形成性プラスチック表面
の安定化法

① 特 願 昭46-77597

③ 出 願 昭46(1971)10月5日

優先権主張 ④ 1970年10月5日 ⑤ スウェーデン国 ⑥ 13458/70

④ 1971年4月7日 ⑤ スウェーデン国 ⑥ 4506/71

公 開 昭47-7642

④ 昭47(1972)4月24日

③ 発 明 者 ヤン・クリステル・エリクソン
スウェーデン国ヴェストラ・フリヨールンダ・スモボトスガタン9

同 ヘンス・ラグナル・ラーゲルグレン

スウェーデン国ストックホルム・エーステルマルムスガタン89

③ 出 願 人 アミンケイ・アクチエボラーダ
スウェーデン国エス16120ブ
ロムマ20アンネダルスベイエ
ン39

③ 代 理 人 弁理士 江崎光好

② 特許請求の範囲

1 ヘパリンを表面結合カチオン基へ結合させることによつて予め非全形形成性となしたヘパリン化プラスチック表面を安定化することにして、ヘパリン化した表面を2個のアルデヒド基の間に0～4個のCH₂-基を有するジアルデヒドと接触させることを特徴とする、前記ヘパリン化プラスチック表面を安定化する方法。

発明の詳細な説明

医療及び医学工業に於ては特に近年研究者等は血液が外部の表面と接触することによつて生ずる血栓症及び血液凝固に関する問題について研究を

2

続けている。これらの研究はカテーテル化、心臓弁の使用及び尿管補綴、輸血、傷の治癒の間の併発症の危険を最小にすることをその実際の目的としている。心臓装置に於ても天然の血管とは著しく異なる化学的性質を有する(従つて血液凝固を起させる)表面と血液が接触することによる前記と類似の困難が存在する。同様に血液を貯蔵及び輸本化する間にも他の表面との接触は血液凝固の活性化による著しい不都合が生ずる。

10 ある場合には接触反応(血栓症、血液凝固)の結果はヘパリン又はクエン酸ナトリウムを血液に添加することによつて効果的に打ち消すことができる。しかしながらこのような添加物質をしばしば使用するとひどい欠点が生ずる。故に血栓症及び凝固を実質的に排除する化学的性質を有するようないわゆる非全形形成性表面(Non-thrombogenic Surface)を開発する試みがなされている。この目的のために特別に調製された表面の大半は血液と接触させたときのその性質に關して生物学的に試験がなされ、そしてヘパリン化したプラスチックの表面は一般に試験管内と同様に主体内でも最も好ましい試験結果を示すことがわかつた。従つてこの種の非全形形成性表面は医療及び医学工業に於て種々の適用に最も適してい

25 る。

ヘパリン化した非全形形成性プラスチック表面は自他公知の方法によつて調製できる。これらの方法の最も普通に使用される方法は先ず陽性に負荷したカチオン基をプラスチックの表面へ導くことに基いている。この最初の段階は種々の化学反応法例えばアール・アイ・ライニグ(R. I. Leiniger)他著 Science, 152, 1625 (1966); Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 12, 151 (1966); J. Biomed. Mater. Res. 1, 239 (1967) 及びイ・ダブリュー・モリル(E. W. Merrill)他著 Trans. Am. Soc. Artif. Organs 12, 139

(1966.)或は又物理的界面活性剤吸着技術、例えば
 ジェー・シー・エリクソン(J.C. Eriksson)、
 エツチ・アールラー・ジャーグレン(H. E.
 Lagergren)、エー・エル・ヨハンソン(A. L.
 Johansson)、イー・ジー・ギルベック(E. G.
 Gillberg)著英国特許第1130345号、米国
 特許願Serial No. 10355(1965年11
 月29日、現在放棄)及びジー・エー・グローデ
 (G. A. Grode)著Artificial Heart
 Program Conf. ワシントン、1969、6月に
 よつて実施することができる。その後カチオン基
 を含有するプラスチックの表面積をNa-ヘパリン
 で処理する。

ヘパリン化した表面の分子構造に関しては現在
 採用されている研究結果はただ1個のみのヘパリン
 イオン(分子量約12000~16000)が
 表面に於ける各カチオン基に結合しており、従つて
 ヘパリン重合体鎖の“垂直”吸着(又はむしろ
 化学吸着)の場合が取扱われていることを示して
 いる。ヘパリンの表面濃度は通常1~5 IU/cm²
 (125 IU=1mg)である。この単一の構造型
 に基いて何故ヘパリンの生物学的抗凝固活性がプ
 ラスチック表面のカチオン基に結合することによ
 つて保有されるのか容易に理解できる。というの
 は各ヘパリン重合体鎖の主要部分は化学的に影響
 を受けないからである。

しかし種々の実験室に於ける、原則的に²⁵S-
 ラベルのヘパリン及びトリトンピン測定の使用に基
 いている最近の研究はヘパリンの、プラスチック
 表面に於けるカチオン基へのイオン結合は血液又
 は血漿と接触させる間不安定であることを明確に
 示している。

溶液中のヘパリンと表面のヘパリンの吸着平衡
 (溶媒としての水(又は生理的塩溶液)で強く右
 方向へ移動する)は血液又は血漿と接触すること
 によつて結果としてプラスチック表面からヘパリン
 を溶出しつつ解着方向へ悉く変るであろう。
 静止状態(攪拌しない)のもとでは表面からのヘ
 パリン解着の半減期は約5時間である。かくてこ
 の持続期間の接触期間の後ヘパリンの表面濃度は
 出発値の半分に減少する。しかし解着割合はカチ
 オン基の種類に強く依存しており、この半減期に
 対応する半減期よりしばしば高い。流れている血
 と接触すると半減期はある場合には20分と同じ

位に低いであろうし、そのような接触はヘパリン
 の濃度を既に2時間後に最初の濃度の5%に減少
 させるであろう。

ヘパリンとカチオン基とのプラスチック表面に
 於けるイオン結合が血液との接触に際して非常に
 不安定であるという事情は当然医療適用の見地か
 ら著しい欠点を構成する。何故ならば非全形形成
 性はむしろ短時間に消失し、同時にむしろ出にな
 った血液はヘパリン化されるようになる。短期の
 血液接触を含めむしろ短期間の適用のみがその
 ような不安定なヘパリン化された表面を用いて行
 われることができる。

本発明者はヘパリンとカチオン基の表面に於け
 るイオン結合によつてヘパリン化されている表面
 から出発し、このヘパリン化した表面を次の段階
 で表面結合したヘパリンの抗凝固活性を失うこと
 なくして安定化することができるかどうかを研究
 した。操作前提として本発明者等は血液と接触し
 ている間の解着はヘパリン鎖を架橋させてヘパリン
 網——これはプラスチック表面に幾らかの点で
 カチオン基を介して結合している——を形成させ
 ることによつて著しく妨げられるであろうという
 考えのもとに出発した。

この問題の解決は本発明者により以下のように
 見出された。この解決にはヘパリン化した表面を
 ジアルデヒドで適当な反応条件のもとに後処理す
 ることが含まれる。かくて本発明者の研究結果に
 よりジアルデヒドのアルデヒド基が架橋が形成さ
 れるように種々のヘパリン鎖に於けるOH-基と
 反応することを示された。

従つて本発明はヘパリンと表面-結合カチオン
 基とのイオン結合によつて非全形形成がなされて
 いるようなプラスチック表面の後処理を含む安定
 化法から成り、ヘパリン化した表面をジアルデヒ
 ドの稀水溶液と接触させる点によつて主として特
 徴づけられる。ジアルデヒドの分子構造はアルデ
 ヒド基間の距離が隣接するヘパリン鎖の加橋を可
 能にする為に十分であるべきである。比較的長い
 炭化水素鎖、即ちアルデヒド基間の3~4個の
 CH₂-基はヘパリン表面の比較的高い並びに低い
 濃度に於て有用であるのに対して比較的短かい、
 炭化水素鎖、即ち0~2個のCH₂-基はヘパリン
 表面の比較的高い濃度に於てのみ有用である。故
 に2個のアルデヒド基間に3個のCH₂-基を有す

るグルタルアルデヒドを使用するのが好ましい。多くの場合、特にジアルデヒドが比較的に不安定な場合には対応するアセタールを分解させることによつてジアルデヒドを反応溶液中で調製するのが好都合である。

前述の記載から明らかな如くに本発明の主たる原理はへパリン化した表面を適当な条件のもとにジアルデヒドを含む水溶液又は対応するアセタールの分解によつてジアルデヒドが形成されるような水溶液で処理することである。高いpH値はジアルデヒドの縮合を起させるかもしれない。故にpH値は10より低いべきであり、7より低いのが好ましい。アルデヒドから出発する場合にはジアルデヒドを溶解したときに通常得られるようなpH値、即ちpH=4~8で処理を行うことができるが、しかし又比較的低いpH、例えばpH=2で処理することもできる。対応するアセタールから出発する場合には例えばHClで酸性化するのが原則として必要である。しかし約2より幾分か低いpH値で処理するのは有利ではない。何故ならそのような場合には特に高められた温度でへパリンの加水分解の危険があるからである。(表1~2の例4参照)。

他の反応条件、例えば温度、湿度及び時間はジアルデヒド又はアセタールが使用されるかに依つて幾分変えることができる。安定化剤としてのグルタルアルデヒドを用いた試験例から明かなように条件は広範囲の変化とは無関係である。グルタルアルデヒドが本発明の為に選択された理由はそれが満足せる効果を有することが見出されており、更に既に医薬に於て消毒剤として容認されているからである。

本発明に於て使用されるプラスチック材料にはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン及び類似物が含まれる。従つてポリオレフィン及び一般に熱プラスチックが適している。エラストマー及びセルロース誘導体は本発明によつて非全性形成性になつていくことができる。

前述した如く本発明の一実施態様に於てはカチオン基は英国特許第1130345号に記載の方法によつてプラスチック表面に結合していてもよい。この英国特許明細書の方法はプラスチック表面をカチオン界面活性剤で好ましくは水性媒体中

でカチオン性剤の表面への吸着を起さしめるような十分に高められた温度で処理している。この高められた温度はプラスチックの分子構造の透過性を増大させると考えられている。この増大させられた透過性は分子の親水性末端、例えば界面活性分子のアルキル鎖は先ずそして次いでプラスチック表面に永続的に定着させる。

表面と界面活性剤との間の安定した結合を形成させる為には少なくとも4個の炭素原子を有するアルキル鎖含有の界面活性剤を使用するのが好ましい。長い炭化水素鎖、特に12~約18個の炭素原子の炭化水素鎖を有する界面活性剤が好ましい。

適当なカチオン性界面活性剤は個々の天然のものでよく、第一級、第二級及び第三級アミン及びその塩、並びに第四級アンモニウム化合物、ピリジニウム、及びグアニジニウム塩(連鎖が2個の炭素原子、好ましくは約8個の炭素原子より長いアルキル基を少なくとも1個有するもの)である。

第二級、第三級、及び第四級アンモニウム化合物各々に於ては炭素原子は1、2及び3個の炭化水素基、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、又はプロピル);ベンジル、又はアルキロール基、或は任意の鎖長を有する炭化水素基を1個又は2個有することができる。

他の適当なカチオン性界面活性剤は式



(式中Xはハロゲン、yは少なくとも約4、好ましくは約5~約18なる数である)なるアルキルアンモニウム塩である。

第一級アミンは同じ鎖長の他のアンモニウム塩よりも強いへパリン錯化合物を生ずるので、第一級アミンを化学的に不活性なプラスチックの表面に於て界面活性剤として使用するのが好ましい。

第一級アミンは一般に塩の形で、即ちHCl、HBr又はHIの添加によつてつくつた塩として使用する。第一級アミン塩の水溶液を英国特許第1130345号に記載の方法に於て使用するのがよい。というのはこの溶液からプラスチック表面へ吸着せられたアミン分子は大きいイオン化されるのであるが、これは通常アミンを例えば有機溶媒に溶解することによつて形成された溶液の場合ではないからである。クラフト点は界面活性剤の溶解性が突然増加し、均質な溶液を生ずる温度

7

である。吸着されたアミン分子はすすぐのにもつと困難である。従つて溶液又は水溶液をプラスチック製品を界面活性剤で処理した後プラスチック製品をすすぐ為に使用する場合には水の温度は界面活性剤のクラフト点以上であるべきである。

図1はヘパリン化した表面を処理する為に使用したグルタールジアルデヒドの濃度と従つて行う洗浄に際して表面に保有されていたヘパリンの量との関係をグラフで説明したものである。

図2はヘパリン化された表面に保有されていたヘパリンの量と種々の温度に於ける処理時間との関係をグラフで説明したものである。

グルタールジアルデヒドを用いた試験の結果は図1及び2に示した。全ての場合にポリプロピレン製試験管を最初に1モルのオクタデシルアミノプロピルアミン-ヒドロクロリン溶液で2時間95℃でカチオン基を表面域へ導入する為に処理する。次に³²S-ラベルのヘパリンを含有するヘパリン溶液10IU/mlでヘパリン化を行う。ポリプロピレンをヘパリン化工程の後直ちに処理したときのヘパリンの表面濃度はほぼ1.2IU/mlである。ヘパリン化工程の後グルタールジアルデヒドとの処理を行う。得られた安定化度を決定する為には³²Sなる計算率が25%-NaCl溶液に37℃で5時間暴露した後測定された。グルタールジアルデヒド処理を行わない場合には25%-NaCl溶液による後処理は通常殆んど完全なヘパリンの溶出が生ずるので残留表面濃度は400cpm (counts per minutes) なる計算率に相当するだけである。これらの条件下では1IU/mlのヘパリンは約3000cpmに相当する。

図1は処理温度50℃及び処理時間60分に於ける酸の添加なしのグルタールジアルデヒドの処理溶液中の濃度を函数としてcpmで測定した残留表面濃度を説明している。この図から0.1~5重量%の広い濃度範囲で満足すべき安定化が得られ

8

ることが判る。又この図から顕著な安定化効果は既に約0.025%なる濃度でみられることが明らかである。

図2は種々の温度、pH=2及び3.6%なるグルタールジアルデヒド濃度に於ける処理時間を函数としてcpmで測定したヘパリンの残留表面濃度を説明するものである。この図から満足すべき安定化は処理時間を選択することによつて得られることが判る。即ちこの処理時間は40~80℃では5分を越える必要がなく、且つ効果は処理時間が60分以上に延長されたときにも小さくならない。室温(20℃)での処理は比較的長い処理時間、即ち約90分を満足すべき安定化の為に必要である。原則として50℃に於けるグルタールジアルデヒドとの処理は最適な結果を生ずる。

更に本発明者は生物学的なヘパリンの活性を十分に保持する為には酸性化したジアルデヒド(又はアセタール)溶液での処理はあまり長い期間継続しないことが重要であることを見出した。酸液(pH<3)に於て特に高められた温度に於ては相繼いでヘパリンの加水分解が起りその結果生物学的活性は減少する(表1及び2の試験4参照)。故に0.1~5%グルタールジアルデヒド溶液の50℃で安定する為の条件は濃度(重量%)×処理時間(分)に於ける濃度が≥5であり処理時間が≤180分であるように選択すべきである。酸を添加せずに1%-グルタールジアルデヒド溶液で10分間50℃での処理は実験好都合であり満足すべきものである。

本発明によるヘパリン化した表面処理の安定化効果並びにこのようにして処理したヘパリン化表面と血液との接触に際しての浸つかの性質を表2及び3の試験データによつて説明する。表1にはサンプルをどのようにして調製したかを述べた。これら全ての場合にヘパリン化は日本特許531895号によつて行つた。

表 1

サンプルの調製

| サン プル 番号 | プラスチック | カチオン性界面活 性剤との処理 | ヘンリッ化 | 安定化処理 |
|----------------|------------------|--|----------------------------|---|
| 1 | ポリプロピレン (試験管) | 1モルのセチルアミ ン塩酸塩2時間 95 ℃ | 5 IU/ml, 4時間, 75℃ pH=3 | グルタルジアルデヒ ド3.6%, pH=2, 10分, 60℃ |
| 2 | " | 1モルのオクタデシ ルアミノプロピルアミ ン塩酸塩2時間 90 ℃ | 10 IU/ml, 4時間, 75℃ pH=3 | 同じ, 但し50℃ |
| 3 | " | " | " | グルタルジアルデヒ ド1%, 酸を添加せず 10分, 50℃ |
| 4 | " | " | " | グルタルジアルデヒ ド3.6%, pH=2, 24時間, 75℃ |
| 5 | ポリ塩化ビニル (管) | 1モルのオクタデシ ルアミノプロピルアミ ン塩酸塩0.5時間 95℃ | 5 IU/ml, 4時間, 75℃ pH=3 | グルタルジアルデヒ ド3.6%, pH=2, 60分, 60℃ |
| 6 | ポリプロピレン試 験管 | 1モルのオクタデシ ルアミノプロピルアミ ン塩酸塩 2時間, 90℃ | 10 IU/ml, 4時間, 75℃ pH=3 | 1, 1, 3, 3-テト ラエトキシプロペン, 2%, pH=2 60分, 60℃ |
| 7 | ポリエチレン | " | " | グリオキザール1%, 酸を添加せず10分, 60℃ |
| 8 | ポリエチレンカテ ーテル | 1モルのセチルアミ ン塩酸塩2時間, 90 ℃ | 5 IU/ml, 4時間, 75℃, pH=3 | グルタルジアルデヒ ド, 3.6%, pH=2 10分, 60℃ |
| 9 | " | 1モルのオクタデシ ルアミノプロピルアミ ン塩酸塩, 2時間, 95℃ | " | グルタルジアルデヒ ド, 3.6%, pH=2 10分, 60℃ |
| 10 | " | " | 10 IU/ml, 4時間, 75℃ pH=3 | グルタルジアルデヒ ド1%, 酸を添加せず 10分, 55℃ |

各処理の後試験片を数回蒸留水で洗浄する。

表 2

試験管内試験結果

| サンプル 番号 | 安定化試験 のための処理 | 最初のヘパリン 残存表面濃度 (%) | | サンプルと接触した血液の凝固 時間/同じ血液を次にガラスと 接触させたときの凝固時間(分) | | この表の欄2によつて試 験片を処理した後の対応 凝固時間 |
|------------|-------------------------------|--------------------------|-----------|---|----------|------------------------------------|
| | | 安定化 | 安定化 せず | 安定化 | 安定化せず | |
| 1 | 血液、15時間、 37℃ | 75 | 1 | >120/8 | >120/60 | |
| 2 | 25%NaCl- 溶液、5時間、 37℃ | 80 | 10 | >180/12 | >120/120 | >120/10 |
| 2 | 血液、15時間、 37℃ | 70 | 10 | " | " | >120/9 |
| 3 | 25%NaCl- 溶液、5時間、 40℃ | 65 | 10 | >120/11 | >120/120 | >120/9 |
| 3 | クエン酸塩を含 む血液、4時間、 37℃、攪拌 | 60 | 5 | " | " | >120/7 |
| 4 | 血液、3時間、 37℃ | 95 | 60 | 24 [■] | >120/120 | 17 [■] |
| 5 | 血液、3時間、 37℃ | 85 | 50 | >120/60 | >120/120 | 120/15 |
| 6 | 25%NaCl- 溶液、5時間、 37℃ | 35 | 10 | | | |
| 7 | クエン酸塩を含 む血液、2時間、 37℃ | 65 | 50 | | | |

(■) 凝固が起つたので次いでガラスとの接触は確認できなかった。

表 3

生 体 内 試 験 結 果

| サンプ ル番号 | 安定化工程後の 特別処理 | 安定化を試験す る為の処理 | 最初のヘパリン の残留表面濃度 | | 全栓形成時間(時) | |
|------------|-------------------------|-------------------|--------------------|-------|-----------|-------|
| | | | 安定化 | 安定化せず | 安定化 | 安定化せず |
| 8 | | 流れる血液、生 体内、3時間 | 60 | 1 | >12 | 3 |
| 9 | | " | 65 | 4 | >12 | 3 |
| 10 | 流れる生理的NaCl 溶液1時間、60℃ | 流れる血液、生 体内、3時間 | 100 | 25 | >9 | 4 |
| 10 | " | 流れる血液、生 体内、9時間 | 100 | | 9 | 4 |

表2は全部のヘパリンが安定化処理によつて表
面に安定に結合されるわけではないことを示す。

従つて通常血液又は血漿に接触すると或る量の不
安定に結合したヘパリンの解離が起る。このよう
なヘパリンは使用する前に例えば25%

—NaCl—溶液と37℃で接触によつて除去す
ることができる。ヘパリン化し、グルタルアル
デヒド処理した表面(安定化工程の後25%

—NaCl—溶液で37℃で処理されている)を有す
る容器に数日間保存していた血液はガラス管に移

した後通常5~10分以内に凝固する。このこと
は如何なるヘパリンも血液中に溶出してないこ
とを示す。従つて安定化工程の後25%—NaCl—

溶液での後処理はヘパリン化された表面が血液と
の接触に対して実際完全に安定になるという効果

を有する。或る場合には非安定化ヘパリンの除去
は蒸留水又は生理的NaCl—溶液ですぐことに

よつて行うこともできる。(表1及び3のサンプ
ル10参照:そこでは残留表面濃度の非常に高い

曲線(100%)は流れている血液との処理が、
全ての非安定化ヘパリンをNaCl—溶液によつて

すぎ去らせたサンプルについて行われていると
いう事実起因している。)

本発明の要旨は特許請求の範囲に記載の方法で

あるが実施態様として下記を包含する。

(1) ジアルデヒドが2個のアルデヒド基の間に3

個のCH₂—基を含んでいる、特許請求の範囲に

記載の方法。

(2) ジアルデヒドの稀水溶液をヘパリン化した表

面の処理の為使用する、特許請求の範囲に記載
の方法。

(3) 対応するアセトールを処理溶液中でその場で
ヘパリン化した表面と接触させて分解すること

によつてジアルデヒドを調整する特許請求の範
囲に記載の方法。

(4) ジアルデヒドとの処理をグルタルアルデ
ヒドの水溶液で行う、特許請求の範囲に記載の

方法。

(5) ジアルデヒド溶液が約0.1~5重量%のジ
アルデヒドを含み、ジアルデヒドとの処理は約1

分~3時間、約20°~80℃の温度で行う、
前記(4)項に記載の方法。

(6) 1重量%のグルタルアルデヒド溶液中で
約10分約50℃で処理を行う、前記(5)項に記

載の方法。

(7) グルタルアルデヒドの濃度及び重量%×
処理時間(分)が5に等しいか又はそれより大

きく、処理時間が3時間に等しいかそれより少

ない前記(4)項に記載の方法。

(8) ジアルデヒド水溶液のpHが7より低い、

しかし約2よりは小さくない、前記(2)項に記載

の方法。

(9) 水溶液のpHが約4~5である、前記(8)項に

記載の方法。

(10) プラスチック表面がポリオレフィン表面であ

る、特許請求の範囲に記載の方法。

(11) プラスチック表面がポリ塩化ビニル表面であ

る、特許請求の範囲に記載の方法。

15

02 プラスチック表面がシリコン樹脂表面である、特許請求の範囲に記載の方法。

03 カチオン基が第一級、第二級、又は第三級アミン又はその塩又は第四級アンモニウム基である、特許請求の範囲に記載の方法。

04 カチオン基が少なくとも4個の炭素原子を含むアルキル鎖を有する、特許請求の範囲に記載の方法。

05 プラスチックが熱プラスチックである、特許請求の範囲に記載の方法。

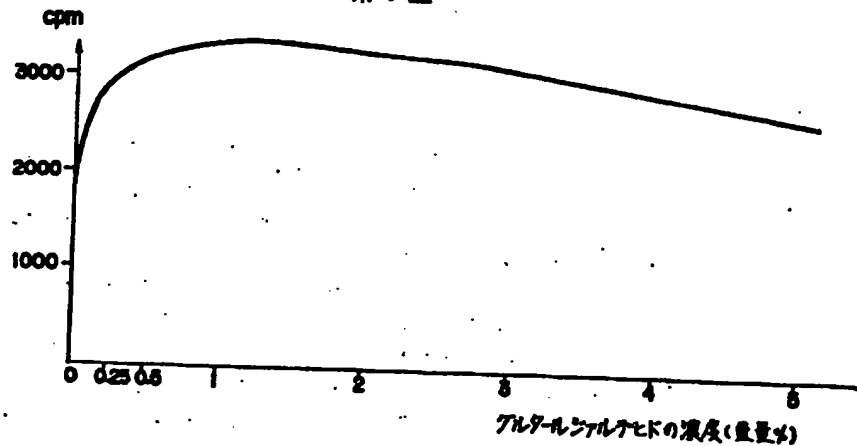
16

06 カチオン基が約12〜約18個の炭素原子を含むアルキル鎖を有する、特許請求の範囲に記載の方法。

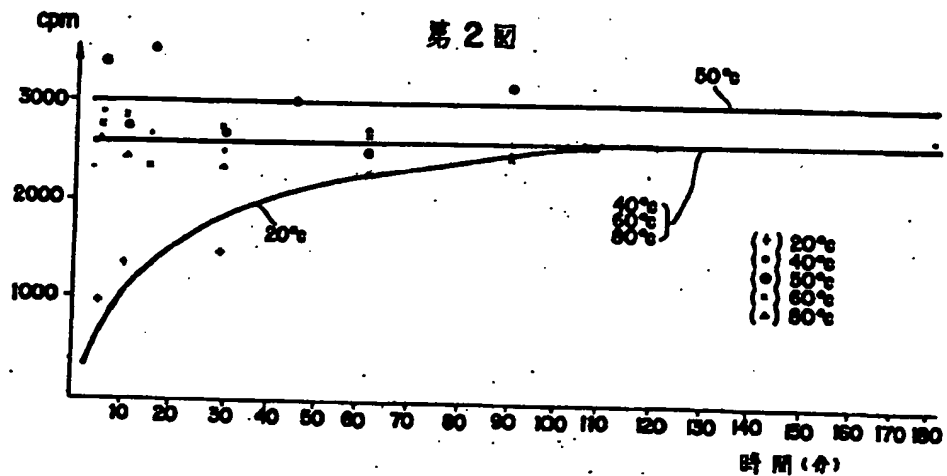
図面の簡単な説明

5 図1はヘパリン化した表面を処理する為に使用したグルタルアルデヒドの濃度と洗浄に際して表面に保有されていたヘパリン量との関係を示す。図2はヘパリン化表面に保有されていたヘパリンの量と種々の温度に於ける処理時間との関係を示す。

第1図



第2図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.